

一般になつてアルカリ不溶性グルカン成分を構成している。

β-グルカンの構造およびまたは製造については、マナーズ (Manners) の [Biochem. J., 35:71-80 (1973)]、シエウマ (Sieu) の [J. of General Microbiology, 31:193-194 (1975)]、コベッカ (Koecka) の [J. of Cell Biology, 52:66-76 (1974)]、クレガー (Kreger) の [J. of General Microbiology, 92:202-220 (1975)]、およびクルゾウ (Kulzow) の [Int. J. of Cancer, 29:773-778 (1979)] によつて述べられている。ホスホリルグルカンを特異的に使用するものが米国特許第 4, 729, 946 号でシルジャ (Siljia) によつて、および米国特許第 4, 761, 462 号でウィリアムス (Williams) らによつて述べられている。

発明の要旨

本発明は、天然および経年の多糖グルカン製剤を含む多糖グルカンと比べて寛容に消化された天然多糖成分を含む一群の修飾グルカンを利用して、健康害における免疫応答を調整する方法に関するものである。天然原料と比較して高い β(1→3) および β(1→5) グリコシド結合を含む修飾グルカン製剤は、消化された α(1→3) および α(1→6) のマクロファージ活性化能力を有する。本方法は、免疫を低下せしめたりか、逆に、年齢あるいはその他の免疫的側面による免疫の低下に属している個体 (動物) にお

て欠けり傾向で基礎マクロファージの β-グルカン受容体と結合し増進化する能力である。

修飾グルカンは天然物であり、修飾化された化学的に修飾されていない。すなわち、天然グルカンには存在しないいかなる官能基をもとんでいない。したがって、修飾グルカン製剤を利用した本方法は、免疫系の侵入と感染に対する抵抗性を強化するためにもおよび動物に安全かつ効果的に使用する手段を提供する。

図面の簡単な説明

図 1 は、β(1→3) 結合位置と α(1→6) 結合位置を有するグルカンポリマーの一般的な繰り返し単位を説明するものである。

図 2 は、修飾 β(1→3) 結合グルカンの ¹³C-NMR スペクトルである。

図 3 は、可溶性修飾グルカンの ¹³C-NMR スペクトルを天然の直鎖グルカンおよび分枝グルカンの ¹³C-NMR スペクトルと比較したものである。

図 4 は、β(1→3) 結合位置と α(1→6) 結合位置を示す修飾グルカン分子の結晶図である。

図 5 は、グルカン製剤を投与する動物の面命中によつて誘導したヒト細胞における免疫能力の刺激レベルを得る方法の製造と試験したグラフである。

図 6 は、ゲイモサン (S. cerevisiae) 84 菌株の修飾グルカン糖子、および S. cerevisiae A324 菌株の修飾グルコ

ビト) における免疫応答の促進に動物に有効である。本発明の方法は、個体の免疫応答を調節化するときにその個体の免疫調節の改善に必要な一連の現象を誘導するに十分な量の修飾グルカン(modified glucose)をその個体に投与するものである。

本発明で用いられる修飾グルカン(modified glucan)は、天然(未修飾)グルカンより高い β(1→3) および β(1→5) 結合を含む修飾された糖分子供体物ポリマーである。本方法で用いられるグルカンは、それらには存在しない生じる免疫(既知の修飾糖)を含むようにして、構造中の β(1→3) および β(1→5) 結合位置を高く修飾される。修飾 β-グルカンは、今日までに報告されている天然の細菌グルカン、植物グルカン、および真菌グルカン、ゲイモサン (Dymassan, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) の α(1→6) グルカン (Glucan-P, Accurate Chemical and Scientific Corp., Melbury, CT) などの野生型糖菌多糖製剤とは、修飾グルカンの一次構造が野生型糖菌より異なる点(すなわち β(1→3) 結合がより多い)を有するといふ点で明確な違いを認める。このより高レベルの分枝は、より拡張した免疫応答と、より上昇した免疫調節作用を修飾グルカンに与える。例えば、修飾グルカンの水溶液は非修飾グルカンより大きい免疫刺激 (hydrodynamic volume) を有する。修飾グルカンのより修飾された構造と高レベルの免疫刺激は、ゲイモサン免疫作用の結合時点をより遅延した場合、野生型グルカン製剤より約 15

倍子によるヒト脾臓中のロイコトリエン、(LTB₄) の合成の誘導を示すグラフである。

図 7 は、S. cerevisiae 84 菌株の修飾グルカン糖子、およびグルカン糖子によるヒト脾臓中の LTB₄ の誘導を示すグラフである。

図 8 は、S. cerevisiae 84 菌株の修飾グルカン、および修飾グルコ糖子 (S. cerevisiae) 84 菌株の修飾グルカン糖子、およびグルカン糖子によるヒト脾臓中の LTB₄ の誘導を示すグラフである。

図 9 は、修飾グルカンの免疫調節作用 (S. cerevisiae) 84 菌株の免疫調節作用の免疫調節作用を示すグラフである。

図 10 は、修飾グルカンの免疫調節作用 (S. cerevisiae) 84 菌株の免疫調節作用の免疫調節作用を示すグラフである。

図 11 は、マウスにおける S. cerevisiae 84 菌株の免疫調節作用の免疫調節作用を示すグラフである。

図 12 は、S. cerevisiae 84 菌株の免疫調節作用の免疫調節作用を示すグラフである。

図 13 は、S. cerevisiae 84 菌株の免疫調節作用の免疫調節作用を示すグラフである。

図 14 は、S. cerevisiae 84 菌株の免疫調節作用の免疫調節作用を示すグラフである。

図 15 は、S. cerevisiae 84 菌株の免疫調節作用の免疫調節作用を示すグラフである。

实例 3

星原 貞一、グルカン受容体に結合する糖鎖ブドウ糖の親和性

グルカゴン分が認識され基質のβ-グルカロン受容体に結合する能力はそれらの生物学的活性に不可欠である。炭水化物は血液より肝臓の細胞グルカゴン (WGP-R) は、パン肝母癌の天然グルカゴンと結合して肝臓のグルカロン受容体に結合する親和性の増大を示した [ジャニス (Janis) 等, *J. Biol. Chem.* 257: 5270-5278 (1982)]。

「GPR-4」の完成は従前「ガロン」製造者、本廠と同時に出張して（秋田県）新井事務所（電話）8-43-3）かつ書類としておこなうとされる同事務所の長岡啓造（同前）一着で「ジャニ」（Janis）からよって述べられているプロセスによって行なわれた。ヒト気味かつ高度の可塑性のガロンとにも15分間浸漬し、洗浄して未染色ガロンを洗浄した後、マイモメントとにも90分間浸漬した。結果も個体から抽出された後、マイモメントに取られた時間の百分率を決定した。β-ガロンがヒト気味に浸するガロン製剤の溶解性も、それらが結合して受容体を通ずることによって溶解によるガロンの放出の速度を阻害する能力によって測定した。マイモメント浸漬の30分間を待たずに抽出したガロンの溶解率（パーセント）として報告された。

受容体に対する塩化カルシウム CaCl_2 の親和性が有意に強化されたことは、サイモサン刺激のもとで阻害を得るの

消費量の増加と一致していた。平時消費量は40000トン/年にお
ける320/1000から146年消費量には約8000/1000
まで24倍の増加を示した。

案例 5

巴州志序

先後半的に増価の増益を競争手前快によく超えるような高収益率から保護する上での価格アルカンの有効型を特徴づけ、これを「二重価格」と呼ぶことも可能である。

セキルは、移植ダムカンの13V後と24時間後に、其の植
心様を移植心臓に移植し(single bolus injection)によ
て、1mlのE-coli 5x10⁸ CFU/ダムカレット感染液を
10°C CFU/ml)をマウスに腹腔内投与する方法を
用いた。マウスをセキルに属し、飼料と水は自由に⁽¹⁶⁾
E-coli 供与された。10匹のマウスから成る対照群には、
移植ダムカレット投与時に、1mlの生理食塩水を注射した。差
異統計と生存率対照群について、移植後と24時間後の死亡
率を比較した。81に示した結果は、毎群5マウス、0.5
ml/g/マウス(0.5mg/kg/8g体重)という低い投与
で感染対照と比較して死亡数を有意に減少させた(p<
0.05)に示した。

に實しぬ濃度が低かったことから推定して明白である。図 8 に示した結果は、厚部グルカン管 (P-1) と 4 日パン酵母菌液を可溶化グルカン (3, 5.4 g/100 ml) の「Y 部グルカン」よりはるかに高い吸光度 (0.11 g/100 ml) で乾葉部—グルカン溶液に移行することを確認しており、濃度が 5 倍と高くなったことを示す。

例 4.

無罪ケルマンのイン・ビザ漢語

作部ゲルカンの マン・ビロ 投与が末梢白血血球 (WBC) 数に及ぼす影響をマウスで得るつけた。R 系樹乳癌の移植ゲルカンの可変型製剤を連続 CD-1 マウスに移植内 (SV) および皮下 (SC) 投与し、全群血球数および分画血球数 (differential cell counts) を定期的時間間隔でモニタした。

終に黒田 T 段と後に合併すると B 群に大きな変化がもたられた。図 8 と図 10 (1) に結果を示されたが、合計 WBC 数はその差をなくも「現状」であって、決して大きな差はない (12.8 対 13.8) といふ。それはそれぞれの単位数および顕性細胞で見てみるとを示している。これに、白血球中に高濃度の顆粒型多核好中球が存在するとを伴ったリンパ、ヒトロウのデータと一視する。期間改変と WBC 数 (図 10) は、48 時間黒田から始まって油草精給食 (1) の 7 時間目にピークに達した合併群と WBC の市販を連続した。合併群の増加は、この期間における赤血球血

修飾グルカンの生成効果の變化

発現型ととも可能である状態が原因の2種類前に、ワーグナー・グレンツ 24 か年働きのグルガンに、W. G. P. R. 4 および グルガン (Glucan, Accurate Chemical and Scientific Corporation) による代謝に、V. トラ (5年) によって取除された。これらの条件下では、V. トラ による発生されたマウスは原則的に標準された発現型別に、グルガン による発生に死にいた。これらの グルガン が原因で発生した症例に及ぼした影響は、グルガン の発生に反映された。図1は、グルガン によってより高度の代謝を引き起こしたことを示す。この原因は、グルガン の代謝が 70% であるのに対して グルガン (W. G. P. R. 4) を授与した群は 80% の代謝であったことを示す。この結果は グルガン によって受け取った。

食イ系菌由来の便菌がグルカンO₁型を産生した割合をみると、
、株数毎グルカンの5種中産生数でもちろな。**C₁型は経
口投与に相当し、産生(50 mg/24hrs)により、系菌由来の
の毒性はグルカンのC₁型とほぼ同等である。消化管菌由来の
O₁型形成は(20°C以下)で育つるすることによって他の特
徴的な何れと鑑別を可能にした。図4に示すに通り、最も好
熱菌グルカンの経口投与(37°C)とオキダレン菌(75°C)
(*Str. agalactiae* (C₁), *J. Biol. Resp. Med.*, 1986)の同
程度レベルでのパンデミック菌グルカンのC₁型と比べて胃液に高
いレベルでの産生菌種もたらした。

図 1

当業者は、通常の実験を用いるだけで、本図中に述べられている特定の材料および組成と同等である多くの物質を認識するが、または推定し得るであろう。このような化合物は下記請求項の範囲に含まれるものとする。

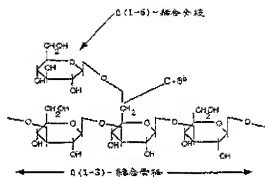


図 1

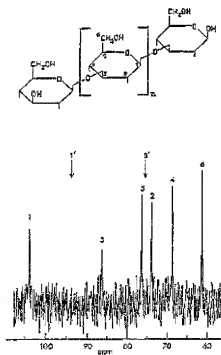


図 2

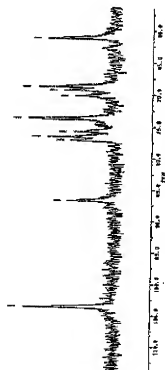


図 3

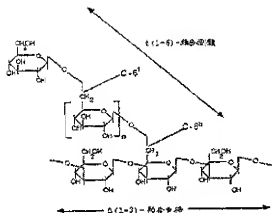


図 4

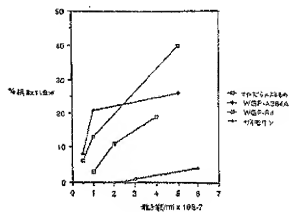


図 5

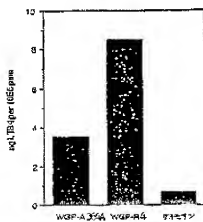


図 6

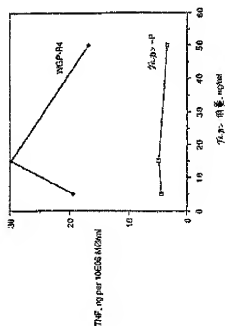


図 7

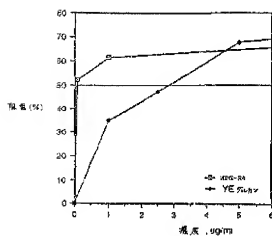


图 8

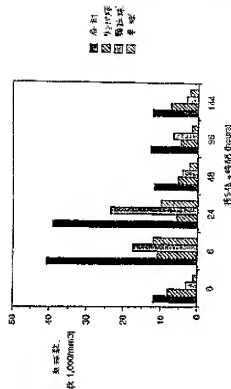


图 9

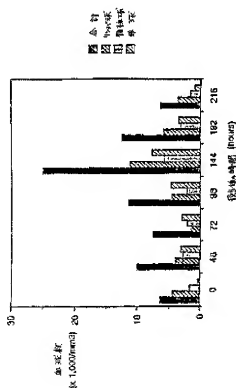


图 10

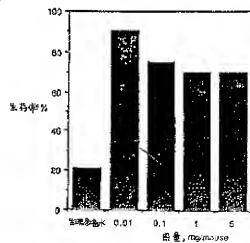


图 11

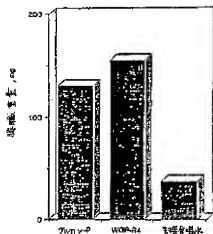


図 12

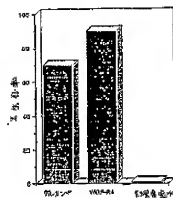


図 13

特許書の等し（願文）提出書（特許出願184条の8）

平成4年3月8日

特許出願書

1. 発明の名称

PCT/US89/05022

2. 発明の分野

食料処理装置

3. 発明の要旨

場所 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01805
ウェルセスター・ブランチ・ストリート
878 トゥー バイオテクノロジー パーク
名称 アルファ ベータ テクノロジー、インコーポレイ
ティッド

4. 代理人

住所 〒540 大阪市中央区南町2丁目1番1号
大和ビル2F 国際特許事務所
電話 06-510-0732(代)
氏名 井田士(5523) 郵便 牙神

5. 特許書の提出年月日

1991年11月2日

6. 特許書の提出日

(1) 特許書の等し（願文）

1:通

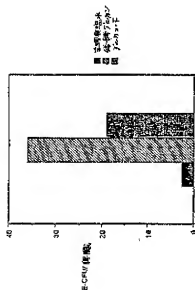


図 14



第1頁の続き

④発 明 者	イーゾン、サイー、ダイビッド ゾン、ジュユズ、	アメリカ合衆国 マサチューセツツ 01545 シュルズベリー、ハリ ントン アアムズ 34
④発 明 者	オストロフ、ゲイリー アー ル、	アメリカ合衆国 マサチューセツツ 01605 ウォルセスター、 街2、ブランチャーシヨン ストリート 327